ZonMw

Stand van zaken follow-up onderzoek bij kinderen die met behulp van IVF zijn geboren

Datum 18-01-2016

Aanleiding:
Het ministerie van VWS heeft ZonMw gevraagd naar een oordeel over de stand van zaken over het follow up onderzoek bij kinderen die na IVF geboren zijn. De aanleiding hiervoor is dat tijdens het AO van 25 november 2015 de vraag is gesteld of er wel voldoende onderzoek plaatsvindt naar het cohort kinderen die met behulp van IVF zijn geboren.

Hieronder vindt u een globale inventarisatie op de vragen:
1. Wat is de stand van zaken m.b.t. follow up onderzoek bij IVF kinderen in Nederland?
2. Wat zijn de resultaten uit (recent) Nederlands onderzoek?
3. Stand van zaken follow-up onderzoek van IVF kinderen internationaal?

Conclusie:
Er vindt momenteel in Nederland geen standaard follow up onderzoek van IVF kinderen plaats. Er lopen wel een aantal onderzoeken bij diverse IVF klinieken. En het is voor de latere gezondheid momenteel onduidelijk in hoeverre de subfertiliteit van de ouders ofwel de IVF behandeling een rol speelt, en welke facetten van IVF zouden kunnen worden aangepast om de negatieve gevolgen van IVF te vermijden of te minimaliseren.

---

1. Stand van zaken follow-up onderzoek van IVF kinderen in Nederland
Momenteel vindt er in Nederland geen standaard follow up onderzoek van IVF kinderen plaats. Op diverse plaatsen vindt lokaal wel follow up onderzoek plaats:

In Nederland is het OMEGA onderzoek (1995) en het Groningse ART cohort, maar ook follow up van het Maastrichtse medium onderzoek waarin we hebben aangetoond dat de IVF procedure gevolgen heeft voor de latere gezondheid van het kind. Ook in het ABCD onderzoek ziet men dat er gevolgen zijn van IVF.

- Het Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde (Centrum VPG) van het **Maastricht UMC+** voert follow up onderzoek uit van zwangerschappen en kinderen ontstaan na IVF tot op 2 jarige leeftijd. http://centrumvpg.mumc.nl/follow-van-zwangerschappen-en-kinderen-ontstaan-na-ivf

- In het UMC Groningen is onderzoek gedaan naar het verband tussen verminderde vruchtbaarheid en een verhoogde kans op ontwikkelingsstoornissen bij kind. http://www.rug.nl/news/2013/04/0409umcg-ontwikkelingsneurologie

- Groningen ART cohort studie: waarin de gezondheid en ontwikkeling werden bekeken van kinderen van ouders met vruchtbaarheidsproblemen die al dan niet werden behandeld met IVF.

- Het Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde van het AMC in RCT verband wat de effecten zijn van hormoon stimulatie en de lab procedures op de groei ontwikkeling en cardiovasculaire gezondheid van IVF kinderen. Vanuit het AMC zet men nu gestandaardiseerde follow up op van alle IVF kinderen die in het AMC/VUmc worden verwekt.
  Prof. Dr. T. Roseboom van het AMC (Hoogleraar vroege ontwikkeling en gezondheid) voert dit onderzoek uit.

- Daarnaast coördineert Prof. Roseboom de gestandaardiseerde follow up van alle vrouwen en hun kinderen die meededen aan studies in het NVOG Consortium (waarin ook verschillende IVF trials worden gedaan).

- Er is ook een poging gedaan om met alle 13 IVF klinieken in Nederland alle gegevens te verzamelen van alle IVF behandelingen die hebben geleid tot een zwangerschap, en deze klinische en laboratorium gegevens te koppelen aan de Perinatale Registratie Nederland om hiermee na te gaan in hoeverre de verschillen in stimulatie en lab procedures samenhangen met

het verloop en de uitkomst van de zwangerschap. Alle klinieken hebben hun medewerking toegezegd en van de afgelopen 10 jaar zijn alle data verzameld, en worden deze gekoppeld aan de PRN. Begin 2016 verwacht men de eerste analyses te kunnen doen en daarmee in ieder geval op de korte termijn te kunnen nagaan wat de gevolgen zijn van verschillende vormen van IVF op het kind.

2. Resultaten / conclusies uit (recent) Nederlands onderzoek

Ondanks het feit dat de techniek al ruim 30 jaar bestaat en er inmiddels ruim 5 miljoen mensen wereldwijd zijn verwekt via IVF weten we nog niet wat de lange termijn gevolgen zijn van IVF op de latere gezondheid.

Uit verschillende internationale studies komen er wel steeds meer aanwijzingen dat IVF kinderen net iets minder gezond zijn dan spontaan verwekte kinderen. Het gaat hierbij om (relatief kleine) verschillen in vetverdeling, glucose metabolisme en andere cardiovasculaire parameters, in het nadeel van IVF kinderen. Hierbij is het niet duidelijk in hoeverre de verschillen in gezondheid tussen IVF kinderen en spontaan verwekte kinderen te wijten is aan de subfertiliteit van de ouders, of aan de IVF techniek zelf. Er zijn aanwijzingen voor beide mogelijkheden: het lijkt erop dat een deel van de effecten verklaard kan worden door de subfertiliteit van de ouders, en een deel ook toe te schrijven is aan de IVF procedure zelf. Welk deel van de IVF procedure (de hormoonstimulatie, of het lab gedeelte) is onduidelijk.

Uit het onderzoek van de afdeling Ontwikkelingsneurologie van het UMCG op basis van een studie onder 209 kinderen en hun ouders concluderen de onderzoekers dat de verminderde vruchtbaarheid zélf is de mogelijke oorzaak voor ontwikkelingsstoornissen bij het kind, en niet zwangerschapstechnieken zoals IVF of ICSI.

Uit de Groningse ART cohort studie blijkt dat kinderen van ouders met vruchtbaarheidsproblemen een grotere kans op het ontwikkelen van lichte neurologische disfuncties hebben. Dat geldt vooral voor kinderen van ouders die er lang over deden om zwanger te worden. Groningen ART cohort studie, waarin de gezondheid en ontwikkeling werden bekeken van kinderen van ouders met vruchtbaarheidsproblemen die al dan niet werden behandeld met in-vitrofertilisatie (IVF, reageerbuisbevruchting).

Ondanks aanwijzingen voor negatieve gevolgen van IVF voor de latere gezondheid is momenteel onduidelijk in hoeverre de subfertiliteit van de ouders ofwel de IVF behandeling een rol speelt, en welke facetten van IVF zouden kunnen worden aangepast om de negatieve gevolgen van IVF te vermijden of minimaliseren.

3. Stand van zaken follow-up onderzoek van IVF kinderen internationaal

In Brussel is een cohort voor kinderen geboren na ICSI-behandeling. Bij dit cohort is de onderzoeksgroep van het AMC ook betrokken. Er zijn verschillende andere internationale cohorten, en in de bijlagen 2 relatief recente systematische reviews waarin de bevindingen worden samengevat.

De vraag blijft in hoeverre de verschillen in gezondheid ten gevolge van de IVF procedure zijn, en in hoeverre e.e.a. te maken heeft met karakteristieken van subfertiele paren.

- *Systematische review van de literatuur m.b.t. de langere termijn uitkomsten voor de psychische gezondheid van kinderen geboren via IVF behandeling. (zie bijlage).*

Conclusies:
Er zijn mogelijke associaties met een verhoging van het risico op hersenverlamming en lichte ontwikkelingsachterstand, die lijken te worden verklaard door obstetrische factoren in plaats van door IVF. Elke mogelijke associatie met autisme of ADHD moet verder worden onderzocht aangezien veel van de associaties met deze aandoeningen vaker voorkomen bij een kind van een echtpaar met onvruchtbaarheid. Hoewel er enkele voorlopige aanwijzingen zijn voor een verhoging van de incidentie van depressie bij adolescenten en binge-drinken bij vrouwen biedt het grootste deel van de evidence geruststellende vooruitzichten voor de lange termijn psychische gezondheid van kinderen geboren uit IVF-behandeling.

- *Systematische review van de literatuur m.b.t. de langere termijn uitkomsten voor de algemene gezondheid van kinderen geboren via IVF behandeling. (zie bijlage).*

Conclusies:

De resultaten van de review suggereren dat er een dringende behoefte is aan meer follow-up studies van kinderen geboren via IVF behandeling. Want het is te moeilijk om te bepalen of de verschillende aangetoonde associaties gerelateerd zijn aan de IVF-behandeling op zich, of verband houden met de negatieve obstetrische resultaten in verband met IVF behandeling en / of verband houden met de genetische oorsprong van de kinderen. Er is meer onderzoek nodig om de causaliteit van deze resultaten in meer detail te onderzoeken.